

CLIMATÉRIO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL - UMA REVISÃO DE LITERATURA -

MENOPAUSE AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY - A REVIEW OF LITERATURE -

VANESSA YURI **NAKAOKA** ELIAS DA SILVA^{1*}, AMANDA MARIA ONOFRI **PEREIRA**², IVANA MARIA ONOFRI **PEREIRA**³, MAGNUM GALVÃO **PEREIRA**⁴, LEANDRO FERREIRA DO **ESPIRITO-SANTO**⁵, TATILIANA GERALDA BACELAR **KASHIWABARA**⁶

1. Acadêmica do 9º período de Medicina, Graduada em Fisioterapia, Pós-Graduada em Saúde Pública/PSF; Mestre em Imunopatologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, ex-docente das disciplinas de Citologia, Histologia, Patologia, Parasitologia e Genética e Embriologia - Faculdade Pitágoras; 2. Acadêmica do 9º período de Medicina, Graduada em Enfermagem; 3. Acadêmica do 11º período de Medicina, Graduada em Enfermagem; 4 Médico; 5 Acadêmico do 9º período de Medicina, Graduado em Farmácia – Unifal; 6. Especialista Alergia & Imunologia Dermatologia Imunopatologia das Doenças Infecto Parasitárias; Medicina do Trabalho; Medicina Ortomolecular; Medicina do Trânsito; Nutrologia; Pediatria. Diretora Clínica da CLIMEDI. Coordenadora do Programa RespirAR Adulto em Ipatinga - MG. Professora de pediatria na Faculdade de Medicina de Ipatinga – MG. MS em Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade; Doutoranda em Gestão pela UTAD; Supervisora do PEP em Ipatinga, MG.

* IMES (FAMEVAÇO) – Av. Marechal Cândido Rondon 850, Ipatinga Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-314.
vasilva777@yahoo.com.br.

Recebido em 28/07/2013. Aceito para publicação em 15/08/2013

RESUMO

No período do climatério ocorre uma diminuição brusca dos níveis de estrogênio, ocasionada pelo declínio da função gonadal, causando endocrinopatias em algumas pacientes. Este trabalho é uma revisão literária acerca dos prováveis benefícios e malefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), a fim de guiar a deliberação desta terapêutica. Vários trabalhos assinalam correlação positiva entre a TRH e a ocorrência de DAC (doença arterial coronariana), eventos de cunho tromboembólico, doenças renais e tumores invasivos, bem como a elevação do risco de trombose venosa e embolia pulmonar. A TRH pode levar à alteração do perfil lipídico, mas evita a perda óssea pós-menopausa, além de reduzir a incidência de câncer colorretal. Por estes motivos, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) relata que a TRH deve ser instituída na menor dose, durante o menor período de tempo possível até a supressão sintomatológica, não excedendo cinco anos. A indicação da reposição hormonal deve ser pormenorizada caso-a-caso, de tal forma que se respeite as variações individuais das pacientes abordadas.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia de reposição hormonal, climatério, menopausa.

ABSTRACT

In climacteric occurs a sharp decrease of estrogen levels, caused by the decline of gonadal function, leading to endocrinopathy in some patients. This work is a literature review re-

garding the potential benefits and harms of hormone replacement therapy (HRT) in order to guide the deliberations of this therapy. Several studies indicate there is a positive correlation between the occurrence of CHD (arterial coronary heart disease), thromboembolic events stamp, kidney diseases and invasive tumors, as well as an increased risk of venous thrombosis and pulmonary embolism. The HRT may lead to changes in lipid profile, but prevents postmenopausal bone loss and reduce the incidence of colorectal cancer. Panamerican Health Organization (PAHO) reports that HRT should be initiated at the lowest dose for the shortest possible period of time until the suppression of symptoms, not exceeding five years. The indication of HRT should be detailed case-by-case basis, so that respects the individual variations of patients addressed.

KEYWORDS: Hormone replacement therapy, menopause, menopause.

1. INTRODUÇÃO

Uma redução hormonal ocorre durante a vida da mulher, integrando o processo de envelhecimento humano. A função ovariana feminina diminui gradativamente, somada à redução da liberação estrogênica com permuta da estrona na transição do período reprodutivo (denominado menacme) para o fim de tal período (a menopausa)¹.

O término dos folículos ovarianos e diminuição da liberação de estrogênio pode determinar uma endocrinopatia, com quadro clínico que inclui atrofia da mucosa

vaginal, osteoporose tipo I com risco de fraturas patológicas, perda da libido, distúrbios no ciclo sono-vigília (insônia), elevação de triglicerídeos e de lipoproteína de baixa densidade (LDL - *low-density lipoprotein*), diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL - *high-density lipoprotein*), além de fogachos^{1,2}.

Dessa forma, a terapia de reposição hormonal (TRH) cursa como uma opção terapêutica para a melhoria da qualidade de vida feminina no climatério sintomático³.

A concretização de uma pesquisa bibliográfica acerca da terapia de reposição hormonal no climatério sintomático motivou a realização deste trabalho. Dessa forma, o objetivo geral deste estudo é o de abordar os aspectos positivos e negativos referentes à TRH, e os objetivos específicos de estabelecer um quadro comparativo entre os benefícios e malefícios da TRH ante a decisão pelo emprego ou não desta alternativa de tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo foram utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico e NCBI *Pubmed*. A procura dos artigos foi limitada entre os anos de 2001 e 2012, usando-se como palavras-chave: terapia de reposição hormonal; climatério; menopausa.

Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 07 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. RESULTADOS

O estrogênio possui ações cardiovasculares, com a diminuição da incidência de mortalidade por IAM em 50% nas mulheres que estão em terapia de reposição hormonal, principalmente estrogênica, sendo as pacientes de alto risco cardiovascular as mais beneficiadas. Entretanto existe censuras relativas aos benefícios cardiovasculares, de acordo com estudos observacionais².

O uso de estrogênio também evita a perda óssea em pacientes saudáveis na pós-menopausa, gerando pequena elevação de massa óssea em mulheres com osteoporose e minorando pela metade o risco de fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa, principalmente ao nível de coluna vertebral. Mas esse benefício se esvai após a interrupção do tratamento, o que sugere que seja necessário seu uso de maneira prolongada².

Através da comprovação da existência de receptores para o estrogênio ao nível do córtex cerebral, amígdala, hipocampo e *locus ceruleus*, tal hormônio tem o papel de estimular as sinapses, reduzir a proteína beta-amiloide e elevar a irrigação sanguínea cerebral. Porém, são pouco consistentes as evidências do uso de estrogênio no que diz respeito à prevenção da doença de Alzheimer. Pesquisas observacionais demonstraram um decréscimo na

incidência de câncer colorretal-TRH tempo-dependente. O câncer de endométrio teve sua incidência elevada em não usuárias, evidenciando um efeito protetor dos progestágenos, evidenciados em pacientes não hysterectomizadas. No que tange ao câncer de mama, existe uma clara relação deste com a TRH. Contudo, estudos duplo-cego evidenciaram um aumento anual de 2,3 %, equivalente ao encontrado na menopausa natural, sendo que a utilização por cinco anos parece não alterar o risco significativamente².

O estudo HERS determina o risco para trombose venosa e embolia pulmonar: ocorreu aumento de 3 vezes, sendo que considera-se contraindicação absoluta o câncer de mama, a presença de lesão suspeita ainda não diagnosticada, a hiperplasia ductal atípica mamária, a doença isquêmica cerebral ou cardíaca atual ou recente, afecção tromboembólica recente, doença hepática grave ou recente, hipertensão arterial grave, descontrolada e o sangramento vaginal de origem desconhecida. A alimentação balanceada, atividade física, cessação do tabaco e do etilismo, além de tratamentos não-hormonais devem ser medidas instituídas para todas as pacientes².

O diagnóstico do climatério se baseia no quadro clínico relatado pela paciente, sendo que a mesma deve apresentar amenorreia há um ano. Podemos encontrar sintomas neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais, como secreta vaginal e consequente dispareunia. A dosagem de FSH pode auxiliar o diagnóstico em pacientes hysterectomizadas jovens, quando se objetiva a indicação da TRH. Antes de se instituir tal terapia, deve-se pesquisar antecedentes de câncer de mama, ovário, endométrio e colón. A densitometria óssea há de ser realizada em pacientes com risco elevado para osteoporose, ou seja, aquelas mulheres na pós-menopausa tardia ou que não realizaram TRH ou na pós-menopausa recente².

O estudo *Women's Healthy Initiative* (WHI) que englobou 11.000 mulheres em uso de estrógeno isolado, obteve como resultado a não prevenção da TRH no que diz respeito à cardiopatia, além de contribuir para a ampliação do risco de acidente vascular encefálico (AVE), de duplicar o risco de demência, o que contraria estudos que estabelecem efeito benéfico da TRH, em superação de seus riscos. Tal revelação levou à interrupção pelo aumento da incidência de tumores invasivos, como o de mama, ocorrido nas usuárias de estrógenos associados à progestágenos⁴.

O estudo *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) demonstrou uma elevação da incidência de doenças coronarianas, o oposto do que outrora havia se estabelecido. O aumento do número de eventos tromboembólicos e doenças renais com a utilização de estrógenos conjugados equinos (CEE) em conjunto com o acetato de medroxiprogesterona⁴.

Cerca de 75 % das mulheres no climatério referem fogachos e sudorese noturna. A Organização Panameri-

cana de Saúde (OPAS) aconselha a TRH na menor dose e menor intervalo de tempo possível até o desaparecimento dos sintomas, sem exceder um período de dois a cinco anos. Porém, o uso da TRH leva a mudanças no perfil lipídico, sendo verificado que após o uso de TRH próximo à menopausa há diminuição no risco de doença arterial coronariana (DAC) comparado ao das mulheres que iniciam tal tratamento mais tardiamente. Ressalta-se que o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) independentemente do início da terapia, possui incidência elevada⁴.

A ponderação da composição da TRH é imprescindível os tipos de hormônios, as vias e os esquemas a serem empregados. Os mais comumente utilizados são os estrogênios e os progestágenos. Os androgênios e fitoestrogênios são usados em situações especiais. As vias de administração disponíveis são diversas, como a oral (possui custo reduzido, além de sua administração ser prática, pela possibilidade de ajuste de dose e interrupção caso necessária), transdérmica (sob a forma de gel e adesivos), os implantes subcutâneos, a via intramuscular, parenteral, intranasal, vaginal e intrauterina (DIU). Os estrogênios administrados por via oral são metabolizados no parênquima hepático e excretados através da urina e da bile. A via parenteral apresenta como vantagem a aceitação das pacientes que apresentaram distúrbios gastrointestinais ao uso dos medicamentos por via oral, sendo outra vantagem dessa via uma absorção hormonal constante⁵.

O esquema combinado cíclico (estrogênios por 21 a 25 dias conjugados com progestágenos nos 10 a 12 dias finais dos estrogênios) pode ser indicado para mulheres não-histectomizadas na pré-menopausa. Já na pós-menopausa, o esquema contínuo, em especial para as pacientes que não anseiam sangramento. Um esquema que emprega somente estrogênios pode ser utilizado no caso das que foram histectomizadas⁵.

Se houver concomitância de osteoporose os androgênios são indicados, além de poderem ser empregados em climatério sintomático juntamente com transtornos depressivos, disfunções sexuais e sintomatologia refratária à terapia convencional. Os fitoestrogênios (representados pelas isoflavonas e lignanas) podem ser adotados se houver queixas de ondas de calor. Cabe lembrar que o uso de tais medicamentos ainda apresenta controvérsias. Há necessidade de acompanhamento adequado das pacientes sob TRH⁵.

Dessa forma, a TRH combinada (progestínicos mais estrógenos, sejam eles naturais ou sintéticos) pode valer-se de estrógenos naturais (estradiol, estrona e estriol). Já a progesterona deve ser administrada pelas vias: oral, transdérmica, intramuscular ou mucosa vaginal. São exemplos o acetato de medroxiprogesterona e o acetato de ciproterona, além da tibolona. Conforme o quadro e histórico clínicos, o médico poderá

optaescolher dentre esquemas que atendam adequadamente as necessidades da paciente⁴. Mediante tais informações, ressalta-se que a TRH representa um assunto que gera polêmica, e ainda apresenta vieses questionáveis, representando uma das mais intrincadas deliberações médicas na saúde da mulher⁶.

Ressalta-se por fim que a prevenção da osteoporose baseia-se a priori em mudanças comportamentais, como descrito anteriormente, somadas à dieta contendo de 1 a 1,5 g de cálcio ao dia, apesar de que diversos estudos demonstraram a não proteção contra eventos cardiovasculares, o que contraindica o uso de TRH como fator protetor contra eventos coronarianos, sendo veemente a necessidade de uma indicação individual de acordo com a necessidade do paciente⁷.

4. CONCLUSÃO

A TRH é uma alternativa de terapêutica medicamentosa em potencial mediante a decisão médico-paciente quanto à adesão ao tratamento, considerando os malefícios potenciais identificados, ao se ressaltar os benefícios. Deve ser empregado em pacientes com queixas sintomáticas advindas da endocrinopatia que pode prevalecer no climatério. O que deve estar claro é a necessidade da realização de um acompanhamento médico rígido durante todo o tratamento, haja vista que a TRH estrogênica pode desencadear diversos efeitos colaterais potencialmente graves.

O período de tratamento deve ser prudentemente limitado em cinco anos (tempo máximo estabelecido pelo FDA – *Food and Drugs Administration*). A decisão pela implementação da TRH depende da paciente, ressaltando que um esclarecimento quanto à consequências da depleção estrogênica climatérica deve ser contraposta aos efeitos colaterais e contraindicações desse tratamento, a fim de estabelecer o custo benefício de se indicar o tratamento.

O planejamento da TRH deve ser viabilizado de forma a considerar o menor tempo necessário na menor dose eficiente, sendo a via de administração inicial a mais adequada conforme o caso, pois não existe um padrão de tratamento que seja geral para as mulheres.

Se a paciente optar por não se submeter à TRH, devem ser propostas terapêuticas alternativas, tais como os fitoestrogênios, os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs, como o Tamoxifeno e o Raloxifeno), entre outros. O fato da TRH ser benéfica ou maléfica não está devidamente elucidada, existindo vertentes que a indicam e que a contraindicam. Estudos que esclareçam e estabeleçam uma compreensão dos mecanismos envolvidos na interação dos hormônios sintéticos com o organismo da mulher, são de suma importância. Assim, mediante aos riscos já relatados, a TRH pode ser indicada respeitando um curto prazo, objetivando um controle sintomático das afecções relativas

aos aparelhos geniturinário e alterações vasomotoras que tanto afligem as mulheres no climatério.

REFERÊNCIAS

- [1] Araújo Júnior NLC, Athanzio DA. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(11):2613-22, nov, 2007. Disponível em: < <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v23n11/08.pdf>>. Acesso em 17 de junho de 2013.
- [2] Marinho RM, Fernandes CE, Wehba S, Pinto N. Diretrizes Primária E Terapia de Reposição Hormonal no Climatério. Am, Baracat, 2001. Disponível em: < <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/034.pdf>>. Acesso em 15 de junho de 2013.
- [3] Zahar SEV, Aldrighi JM, Neto AMPN Conde DM, Zahar LO, Russomano F. Ver da Assoc Medica Bras, 2005; 51(3):133-8,. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v51n3/a12v51n3.pdf>>. Acesso em 25 de junho de 2013.
- [4] Polonini HC, Raposo NRB, Brandão MAF. A Terapia De Reposição Hormonal e a Saúde da Mulher no Climatério: Riscos e Benefícios. *Rev Aps*, Jul/Set; 2011; 14(3): 354-61.
- [5] Fonseca AM, Bagnoli VR, Aldrighi JM, Junqueira PAA. Esquemas de Terapia de Reposição Hormonal no Climatério. *Rev Ass Med Brasil*. 2001; 47(2): 85-109. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v47n2/a18v47n2.pdf>>. Acesso em 22 de maio de 2013.
- [6] Grings AC, Kühne J, Gomes AP, Jacobsen T, Cascaes AC, Lara GM. Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na menopausa. *RBAC*, vol. 2009; 41(3): 229-33. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_41_03/14.pdf>. Acesso em 24 de abril de 2013.
- [7] Wannmacher L. Jaqueline NL. Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa: Evidências Atuais - Uso Racional De Medicamentos. 2004; 1(6): 6. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340026948hse_urm_trh_0504.pdf>. Acesso em 25 de abril de 2013.

